

⑤ Int. Cl.

⑥ 日本分類

⑦ 日本国特許庁

⑧ 特許出願公告

C 07 d 51/36

16 E 461

C 07 d 51/38

30 B 4

C 07 d 51/42

A 61 k 27/00

# 特 許 公 報

昭49-35633

④ 公告 昭和49年(1974)9月25日

発明の数 1

(全3頁)

1

⑨ 5-ニトロ-6-ピリジルピリミジン誘導体の  
製法

① 特 願 昭45-128199

② 出 願 昭45(1970)12月30日 5

③ 発 明 者 谷英郎

小平市仲町27

同 中村孝二

国分寺市東戸倉2の3の35

同 横尾信夫

東村山市野口町2の17の43興

和東村山荘

同 京谷善徳

同所

同 明石啓介

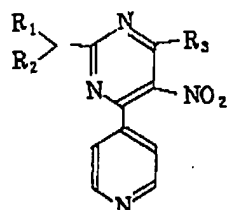
同所

④ 出 願 人 森弘

小平市上水新町1328の49

発明の詳細な説明

本発明は一般式

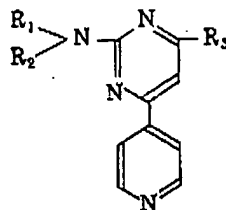


(I)

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は水素原子または低級アルキ  
ル基を、R<sub>3</sub>は水酸基またはアミノ基を示す)で  
表わされる新規な5-ニトロ-6-ピリジルピリ  
ミジン誘導体(I)の製法に関する。

本発明によれば一般式(I)の化合物は一般式

2



(II)

(式中の各記号は前記の意味を有する)で表わ  
される化合物(II)をニトロ化剤中に添加してニトロ  
10 化することによつて得られる。

前記式中の低級アルキル基としては、メチル基、  
エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基および  
それらの異性体などがあげられる。

従来、ピリミジン骨格を有する化合物のうち抗  
15 炎症活性を示すものは種々知られている。本発明  
者らは、多年に亘りかかる分野における新規な抗  
炎症性ピリミジン化合物の究明と優れた医薬品の  
開発に従事する途上、特に基本骨格として第6位  
にピリジル基を持つピリミジンに注目しかつこの  
20 ピリジルピリミジン骨格の第2位および第4位が  
アミノ基、モノ置換アミノ基、ジ置換アミノ基、  
含窒素異項環残基などのアミン類残基で置換され  
た化合物が抗炎症剤として優れた作用を有するこ  
とを知見した。次いで、本発明者らはかかる知見  
25 を基に前述の如く得られた化合物を出発原料とし  
てさらに高度の活性を示す該医薬品を得べく研究  
を続けた結果、このピリジルピリミジン骨格の第  
5位に対し特異的に種々の置換基を導入すること  
に成功し本発明に到達した。

以下、本発明につき詳述する。

本発明方法で出発原料として使用される式(II)  
の化合物は本発明者らによつて初めて合成された  
もので、このうち4-ヒドロキシ体は、例えばピ  
リジンカルボン酸アルキルエステルと酢酸アルキ  
35 ルエステルとのクライゼン縮合によりピリドイル  
酢酸アルキルエステルとなし、このものにアミジ  
ン類を反応させることによつて製造される。また、

3

4-アミノおよび4-置換アミノ体は、前記の方法で得た3-ヒドロキシ体にハロゲン化剤を反応させて4-ハロゲン体となした後このものにアミン類を反応させることによつて製造される。

本発明方法を実施するには、式(I)の出発原料を、20~70℃、ニトロ化剤中に添加してニトロ化を行なう。

この際、ニトロ化法としては通常のニトロ化手段、例えば水酢酸中発煙硝酸による方法を用いることも可能であるが、該出発原料(I)の第5位の立体化学的環境からニトロ基の導入には低抗があり、従つて工業的有利に本発明方法を実施するためには、ニトロ化剤として発煙硝酸-濃硫酸の夫々容積比1:5からなる混酸を用いる方法が最も好ましい。反応温度は好ましくは30~50℃に保つ。約1時間で反応は終了する。

反応終了後、反応液を氷水に注加しアルカリ類を用いてアルカリ性となすことにより容易に目的物が得られる。

本発明の方法で得られる式(I)の化合物は自体抗炎症作用をもち、また、医薬品製造中間体としても有用である。

例えば、本発明方法によつて得られる2-ジメチルアミノ-4-アミノ-5-ニトロ-6-(4'-ビリジル)ピリミジン(I)のニトロ基を還元して5-アミノ体となし、このものにギ酸を反応させることにより同じく抗炎症剤として優れた効果を有する2-ジメチルアミノ-6-(4'-ビリジル)プリンを製造することができる。

以上実施例をあげて説明する。

#### 実施例 1

発煙硝酸10ml、濃硫酸50mlの混酸中へ、30~35℃にて、攪拌しながら15gの2-ジメチルアミノ-4-アミノ-6-(4'-ビリジル)-ピリミジン(融点201~202℃)を、20分間で添加し、同温度にて1時間攪拌を続ける。反応後、氷水にあげ、28%アンモニア水でアルカリ性とする黄色沈殿が析出する。これをろ取り、水洗、乾燥したのちベンゼン-メタノールより再結晶すると融点240~241℃の2-ジメチルアミノ-4-アミノ-5-ニトロ-6-(4'-ビリジル)-ピリミジンの黄色針状晶8.08g(収率44.5%)が得られる。

元素分析値  $C_{11}H_{12}N_6O_2$  として

4

計算値(%) C 50.76 H 4.65 N 32.30

実験値(%) C 50.64 H 4.61 N 32.24

塩酸塩をエタノールより再結晶させると融点

259~260℃の2-ジメチルアミノ-4-アミノ-5-ニトロ-6-(4'-ビリジル)-ピリミジン塩酸塩が得られる。

元素分析値  $C_{11}H_{12}N_6O \cdot HC\ell$  として

計算値(%) C 44.52 H 4.42 N 28.33

実験値(%) C 44.43 H 4.54 N 28.32

#### 実施例 2

2-ジメチルアミノ-4-ハイドロキシ-6-(4'-ビリジル)-ピリミジン5g(融点296~298℃)を実施例1と同様にしてニトロ化すると融点300℃以上の2-ジメチルアミノ-4-ハイドロキシ-5-ニトロ-6-(4'-ビリジル)ピリミジン2.2g(収率36.5%)が得られる。

#### 実施例 3

発煙硝酸0.3ml、濃硫酸1.5mlより成る混酸中に50~60℃にて、2.4-ジアミノ-6-(4'-ビリジル)-ピリミジン300mg(1.6ミリモル)(融点234~235℃)を加え、3時間同温度で攪拌を続けたのち、実施例1と同様に処理し、得られた粗結晶をシリカゲルクロマトにて精製し、酢酸エステル流出部をエタノールより再結晶すると、融点311℃の2.4-ジアミノ-5-ニトロ-6-(4'-ビリジル)-ピリミジン85mg(収率23%)が得られる。

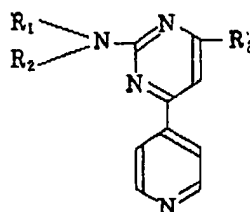
元素分析値  $C_9H_8N_6O$  として

計算値(%) C 46.57 H 3.47 N 36.20

実験値(%) C 46.15 H 3.42 N 36.23

#### 特許請求の範囲

##### 1 一般式



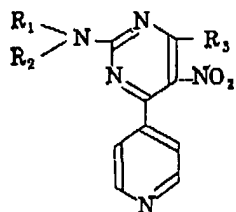
5

(式中  $R_1$  および  $R_2$  は水素原子または低級アルキル基を、 $R_3$  は水酸基またはアミノ基を示す) で表わされる化合物をニトロ化剤中に添加してニトロ化することを特徴とする一般式

6

(式中の各記号は前記の意味を有する) で表わされる5-ニトロ-6-ピリジルピリミジン誘導体の製法。

5



10

L12 ANSWER 9 OF 27 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1975:410129 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 83:10129

TITLE: 2-(Substituted)-4-hydroxy-6-pyridylpyrimidine derivatives

INVENTOR(S): Tani, Hidero; Nakamura, Koji; Mori, Yasuhiro; Yokoo, Nobuo; Kyotani, Yoshinori; Wada, Yasushi

PATENT ASSIGNEE(S): Mori, Hiroshi

SOURCE: Jpn. Tokkyo Koho, 3 pp.

CODEN: JAXXAD

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: Japanese

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 49035634	B4	19740925	JP 1970-128203	19701230
			JP 1970-128203	A 19701230

PRIORITY APPLN. INFO.:

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB Seven 2-amino-6-pyridyl-4-pyrimidinols (I, R = H<sub>2</sub>, Me, or R<sub>2</sub>N = morpholino; R<sub>1</sub> = 2-, 3-, or 4-pyridyl), useful as antiinflammatory agents, were prepared from the 2-(methylthio) derivs. and the appropriate amines. E.g., 3.0 g 2-(methylthio)-6-(4-pyridyl)-4-pyrimidinol, obtained from reaction of H<sub>2</sub>NC(:S)NH<sub>2</sub> with Et isonicotinoylacetate and subsequent methylation, was treated with 260 mg Me<sub>2</sub>NH in BuOH at 150° for 2 hr to give 76.5% I (R = Me, R<sub>1</sub> = 4-pyridyl).

IT 54950-14-0P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(preparation of)

RN 54950-14-0 CAPLUS

CN 4(1H)-Pyrimidinone, 2-(dimethylamino)-6-(4-pyridinyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

